

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

*Enterobacteriaceae* adalah kelompok yang besar dan heterogen dari bakteri batang Gram negatif yang hidup di saluran pencernaan manusia dan hewan. *Klebsiella* adalah bakteri grup *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* ditemukan hidup di saluran pernafasan dan feses pada orang normal dalam jumlah yang kecil sekitar 5% . Grup bakteri *Enterobacteriaceae* bersifat fakultatif aerob dan anaerob, memfermentasi karbohidrat, mempunyai struktur antigen yang kompleks, dan menghasilkan racun serta faktor virulensi lainnya(1,2).

*Klebsiella* mempunyai ciri-ciri berbentuk batang, pendek, kelompok Gram negatif, mempunyai kapsul polisakarida yang besar serta rata, dan tidak motil. Bakteri secara umum mempunyai sifat antigen yang ditentukan oleh 3 hal, yaitu antigen O (Lipopolisakarida), antigen K (Kapsular), dan H (flagella). Bakteri *Klebsiella* mempunyai kapsul besar yang terdiri dari polisakarida (antigen K) yang melindungi antigen somatik (O atau H). Pertumbuhan *Klebsiella* pada agar *MacConkey* berbentuk koloni besar, sangat kental dan menghasilkan lendir, cenderung bersatu jika

terjadi inkubasi dalam waktu yang lama. *Klebsiella* memberi hasil positif pada uji Voges Proskauer, *lysine decarboxylase* dan sitrat (1,2).

*Klebsiella* pada manusia dapat berkoloni pada tempat lain seperti pada kulit, faring, luka, dan urin. Penularan bakteri *Klebsiella* yang paling sering dengan cara kontak perorangan(3). Spesies dari bakteri *Klebsiella* yang menyebabkan infeksi pada manusia adalah *Klebsiella pneumoniae* dan *Klebsiella oxytoca* (bakteremia neonatal)(4). *Klebsiella pneumoniae* yang menginfeksi paru-paru dapat menyebabkan nekrosis pendarahan yang luas pada paru-paru dan *Klebsiella* juga dapat menyebabkan infeksi pada saluran kemih dan bakteremia pada individu yang memiliki sistem imunitas yang rendah(4). *Klebsiella pneumoniae* mempunyai 2 subspecies yang dapat menyebabkan inflamasi saluran pernafasan bagian atas, yaitu *Klebsiella ozaenae* dan *Klebsiella rhinoscleromatis*. Subspecies *ozaenae* menyebabkan bau busuk dan atrofi mukosa kronik yang ada di hidung, sedangkan subspecies *rhinoscleromatis* menyebabkan inflamasi kronik pada *nasopharynx*. *Klebsiella* juga dapat menyebabkan penyakit menular seksual yaitu *Klebsiella granulomatis* yang menimbulkan gejala ulkus kronik di bagian genitalia(4).

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) prevalensi terjadinya infeksi nosokomial sekitar 8,7%. Infeksi

nosokomial adalah infeksi yang didapat selama di rumah sakit. Menurut WHO dari infeksi nosokomial yang terjadi sekitar 80% di saluran kemih dan disebabkan oleh bakteri *Klebsiella* yang dapat berkoloni saat sistem kekebalan tubuh seseorang terganggu. Angka kejadian pneumonia nosokomial adalah 5-10% kasus per 1000 pasien yang rawat inap, sedangkan pada pasien dengan alat bantu nafas mekanis meningkat 6-20 kali. Pneumonia nosokomial memiliki angka kematian sekitar 20-50%(5). *Klebsiella* pada infeksi nosokomial bagian saluran kemih sekitar 17% dari jumlah, 14% penyebab pneumonia dan 15% sepsis(6). Angka kejadian pneumonia yang disebabkan *Klebsiella* di masyarakat/komunitas adalah sekitar 45 % (7). Di Amerika Serikat, infeksi nosokomial oleh *Klebsiella* mencapai 8%. *Klebsiella* juga menyebabkan bakteremia primer sebanyak 14% kasus. *Klebsiella pneumoniae* sering menginfeksi orang yang suka mengonsumsi alkohol (66%). Angka kematian sekitar 50% bagi pasien yang bukan pecandu alkohol, dan hampir mencapai 100% pada pasien yang sering mengonsumsi alkohol dan bakteremia. *US Centers for Disease Control and Prevention* melaporkan bahwa strain *Klebsiella* bertanggung jawab atas 3% dari semua wabah epidemi patogen.

Pengobatan infeksi bakteri *Klebsiella* tergantung pada sistem organ yang terlibat atau terinfeksi. Agen dengan aktivitas intrinsik yang tinggi terhadap *Klebsiella pneumoniae* harus dipilih untuk pasien yang dalam kondisi parah. Contoh obat tersebut termasuk *cephalosporin* generasi ketiga (*cefotaxime*, *ceftriaxone*), meropenem, aminoglikosida (gentamisin, amikasin), dan *quinolone*. Agen-agen ini dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi kombinasi. Beberapa ahli merekomendasikan penggunaan kombinasi sefalosporin generasi ketiga dan aminoglikosida sebagai pengobatan untuk non-ESBL (*Extended spectrum beta-lactamases*)(4). Pengobatan pneumonia antara pasien yang dirumah sakit selama 48 jam dengan pasien yang memakai ventilator tidak berbeda, kecuali terdapat *Multi Drug Resistance* (MDR) maka pilihan obat disesuaikan(5). Pada *Klebsiella* yang mempunyai ESBL (*Extended spectrum beta-lactamases*) dianjurkan untuk menggunakan meropenem, dan dapat dikombinasikan dengan antimikroba *polymixin B* jika *Klebsiella* memproduksi *carbapenemase*(8–10).

Resistensi antimikroba terjadi melalui proses alami, berkembang dari waktu ke waktu, dan biasanya melalui perubahan genetik. Mikroba mampu berkembang jauh lebih cepat daripada perkembangan antimikroba karena sebagai organisme uniseluler,

genom sederhana, kapasitas untuk pertukaran gen antara spesies untuk pertahanan, dan jika ada yang tidak terbunuh saat memakai antimikroba maka mikroba melakukan regenerasi yang sangat cepat. Penyalahgunaan dan penggunaan yang berlebihan dari antimikroba mendukung proses terjadinya resistensi antimikroba(11–13). Beberapa bakteri mempunyai kemampuan untuk menolak antibiotik yang menempel pada dinding sel (*Penicillin G* pada Gram negatif), ada yang dapat memompa keluar antibiotik sebelum bertindak dengan enzim *translocases*, sekresi enzim (*Klebsiella pneumoniae* yang menghasilkan *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* atau KPC-KP), mutasi genetik pada ribosom (*Streptomycin*) dan mengubah jalur biokimia agar tidak terpengaruh obat antimikroba(14–16).

Pada 2012, *Klebsiella pneumoniae* menunjukkan angka resistensi terhadap *cephalosporin* generasi ketiga sebesar 25,6%, dengan persentase nasional mulai dari 1,7% di Finlandia sampai 74,8% di Bulgaria. Sedangkan populasi *European Economic Area* (EEA) rata-rata untuk resistensi kombinasi obat antara *cephalosporin* generasi ketiga, *fluoroquinolone* dan aminoglikosida adalah 18,2%, dengan persentase nasional sampai 59,9% di Yunani. Persentase *Klebsiella pneumoniae* yang resisten terhadap meropenem berkisar 60,5% di Yunani. Analisis untuk periode 2009-2012 menunjukkan

kecenderungan meningkat untuk populasi EEA rata-rata dan 5 dari 24 negara melaporkan memiliki kecenderungan meningkat. Semua negara anggota EEA melaporkan memiliki angka resistensi antimikroba yang meningkat (17).

Masyarakat Indonesia telah mengenal pengobatan tradisional, yaitu pengobatan yang menggunakan ramuan bahan-bahan alami untuk penyembuhan berbagai penyakit. Bahan herbal yang dapat digunakan untuk pengobatan adalah kayu manis(18). Kayu manis memiliki 4 macam spesies utama, yaitu *Cinnamomum burmannii* (*C. burmannii*), *Cinnamomum verum/zeylanicum*, *Cinnamomum aromaticum*, and *Cinnamomum loureiroi*. Di Indonesia spesies kayu manis yang digunakan adalah *Cinnamomum burmannii*(19). Kayu manis terdiri dari berbagai senyawa resin, termasuk *cinnamaldehyde*, sinamat, asam sinamat, dan banyak minyak esensial. Rasa pedas dan aroma yang ada pada kayu manis disebabkan oleh *cinnamaldehyde* dan terjadi karena penyerapan oksigen. Untuk penentu usia tanaman kayu manis, warna yang semakin gelap, dan meningkatnya senyawa resin dapat menjadi indikator. Terdapat beberapa macam minyak esensial, seperti *trans-cinnamaldehyde*, *cinnamyl asetat*, *eugenol*, *L-borneol*, *caryophyllene*, *b-caryophyllene oxidation*, *L-bornyl asetat*, *E-nerolidol*,  *$\alpha$ -cubebene*,  *$\alpha$ -terpineol*, *terpinolene*, dan  *$\alpha$ -thujene* telah

dilaporkan(20). Semua senyawa tersebut yang paling banyak jumlahnya adalah *eugenol*, sekitar 75%(21).

Penelitian efek farmakologi dengan bahan *Cinnamomum verum* telah membuktikan mempunyai efek antioksidan, antiulkus, antimikroba, antidiabetes, antioksidan dan antiinflamasi(20,22). Kandungan senyawa kimia dari minyak esensial terhadap bakteri dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan *Gas Chromatograph-Mass Spectrometer (GC-MS)*. Efek antimikroba kayu manis yang telah diteliti menyebutkan bahwa senyawa aktif sinamaldehyd / aldehida sinamat dan asam sinamat dapat menghambat pertumbuhan bakteri secara bermakna(23). *Minimum Inhibitory Concetration (MIC)* oleh *Cinnamomum zeylanicum* yang ditemukan antara 0,781 µg/ml pada bakteri *Staphylococcus aureus*(24). Penelitian di Indonesia *Cinnamomum burmannii* sudah menunjukkan potensi sebagai anti mikroba karena dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutant*(25) dan *Eschericia coli*(26). Ekstrak *C. burmannii* mempunyai nilai KHM terhadap *Eschericia coli* pada konsentrasi 60.000 bpj(27), dan *Cinnamomum verum* mempunyai nilai KHM terhadap *Klebsiella spp.* pada konsentrasi 1.000.000 bpj(28).

Pada penelitian KHM dengan metode dilusi bakteri *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik *amoxicillin* 16 µg/ml, *ampicillin* >32 µg/ml, *ceftriaxone* dan *cefazolin* >32 µg/ml, dan *imipenem* >16 µg/ml. Dari hasil ini maka interpretasinya adalah resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap antimikroba betalaktam(29).

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah ada mengenai efek antimikroba dari kayu manis selain *Cinnamomum burmannii* terhadap bakteri lain. *Klebsiella spp.* menyebabkan terjadinya angka kematian yang tinggi (hampir 50%), infeksi di masyarakat yang luas (45%), infeksi nosokomial (8,7%) dan resistensi obat (hampir 74,8%). Informasi di atas membuat peneliti ingin meneliti lebih lanjut efek antimikroba *Cinnamomum burmannii* terhadap *Klebsiella spp*(5,7,17).

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Pada penelitian KHM bakteri *Klebsiella pneumoniae* menunjukan resistensi terhadap antibiotik *betalactam* dengan metode dilusi, contoh *amoxicillin* 16 µg/ml, *ampicillin* >32 µg/ml, *ceftriaxone* dan *cefazolin* >32 µg/ml, dan *carbapenem* >16 µg/ml. Infeksi bakteri *Klebsiella* menyebabkan angka kematian yang tinggi (hampir 50%), infeksi di masyarakat yang luas (45%), infeksi nosokomial (8,7%) dan resistensi



obat betalaktam (hampir 74,8%). Di EEA (*European Economic Area*) resistensi *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik aminoglikosida, *fluoroquinolone*, *cephalosporin* generasi ketiga 18,2% sampai 59,9%, sedangkan untuk meropenem sampai 60,5%. Penelitian efek farmakologi dengan bahan *Cinnamomum verum* telah membuktikan mempunyai efek antioksidan, antiulkus, antimikroba, antidiabetes, antioksidan dan antiinflamasi. *Cinnamomum verum* mempunyai nilai KHM terhadap *Klebsiella spp.* pada konsentrasi 1.000.000 bpj, sedangkan *C. burmannii* mempunyai nilai KHM terhadap *Eschericia coli* pada konsentrasi 60.000 bpj. Jadi penelitian ini sangat penting untuk diteliti, mengingat tingginya angka infeksi, kematian, dan resistensi. Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode dilusi dengan tabung 96 well atau *microplate*, sampel penelitian bakteri isolat *Klebsiella spp.* dari laboratorium farmasi, ekstrak *Cinnamomum burmannii*, dan meropenem sediaan injeksi intravena. Bakteri *Klebsiella spp.* akan di identifikasi dengan pewarnaan Gram.

### **1.3 Rumusan Masalah**

Apakah ekstrak *Cinnamomum burmannii* mempunyai efek antibakteri yang berbeda bermakna dengan meropenem terhadap *Klebsiella spp.*?

## **1.4 Tujuan Masalah**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh ekstrak *Cinnamomum burmannii* dan meropenem terhadap bakteri *Klebsiella spp.*

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

Menentukan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* dan *Minimum Bactericidal Concentration* oleh *Cinnamomum burmannii* dan meropenem terhadap *Klebsiella spp.*

Membandingkan efek antibakteri ekstrak kayu manis *Cinnamomum burmannii* dengan antimikroba meropenem.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

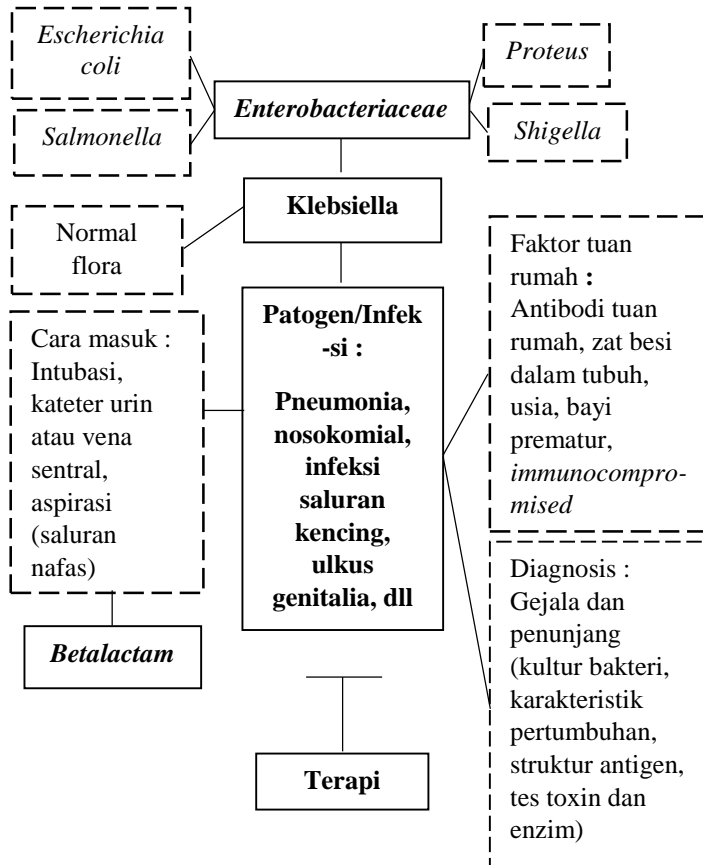
### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Memberi informasi pengaruh pemakaian ekstrak *Cinnamomum burmannii* serta membandingkan pengaruh meropenem terhadap bakteri *Klebsiella spp.*.

### **1.5.2 Manfaat Praktis Bagi Bidang Kedokteran**

Dapat sebagai dasar penelitian mengenai efek ekstrak *Cinnamomum burmannii* terhadap *Klebsiella spp.* dan membuka wawasan serta gagasan untuk mulai mengembangkan penggunaan tanaman sebagai alternatif pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

## 1.6 Kerangka Teori



Gambar 1.1 Diagram Kerangka Teori